

平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09403

研究課題名(和文) 2型糖尿病発症因子の解明：多因子疾患における相互作用の検証

研究課題名(英文) The elucidation of diabetogenic factors and its interaction in type 2 diabetes

研究代表者

馬場谷 成 (BABAYA, Naru)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：10449837

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：2型糖尿病は、複数の遺伝因子と環境因子との複雑な相互作用により発症する多因子疾患である。本研究では、疾患モデルマウスを用いて2型糖尿病関連形質の感受性遺伝子同定を行った。また、ヒトにおける表現型パネル作成を行い、その過程で得られた特異な症例について報告した(Babaya N, et al., BMC Endocrine Disorders 17, 2017, 1-6)。さらに、1型糖尿病、バセドウ病の疾患感受性遺伝子に関する報告を行った(Babaya N, et al., Hum Immunol 2017, and Babaya N, et al., J Clin Endocrinol Metab, 2015)。

研究成果の概要(英文)：Type 2 diabetes is multifactorial diseases caused by a complex interaction of multiple susceptibility genes and environmental factors. In this study, we localized the diabetes-related regions in mice. In addition, we constructed the phenotype panel in human. During the course of constructing the panel, a rare case was found and reported (Babaya N, et al., BMC Endocrine Disorders 17, 2017, 1-6). We also reported the susceptible loci of type 1 diabetes and Grave's disease (Babaya N, et al., Hum Immunol 78, 2017, 185-189, and Babaya N, et al., J Clin Endocrinol Metab 100, 2015, 1976-1983).

研究分野：糖尿病

キーワード：NSYマウス コンソミックマウス 糖尿病疾患感受性遺伝子

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は全世界で増加の一途をたどっており(3億8200万人:2013年国際糖尿病連合発表)、日本においてもその例外ではない。日本国内においては950万人もの糖尿病患者の存在が指摘され、糖尿病の可能性を否定できない人を含めると2050万人にもものぼる(厚生労働省2012年国民健康・栄養調査)。糖尿病の大部分を占める2型糖尿病は、複数の遺伝子により構成される遺伝因子と、環境因子の複雑な相互作用により発症する多因子疾患である。その多くは、弱い疾患感受性遺伝子の集積により生じるため、ヒトを用いた解析では感受性遺伝子同定は難しく、さらにその遺伝子間相互作用の解析になると不可能に近い。さらに、ヒトでは環境因子を一定にすることができないことも、遺伝子間相互作用、遺伝子-環境間相互作用の解明に結びつかない原因となっている。

2. 研究の目的

本研究では、疾患感受性遺伝子の同定と、遺伝子間相互作用、遺伝子-環境間相互作用を解明することにより、複雑な糖尿病体質の全貌を分子レベルで明らかにし、テーラーメイド化された予知・予防、治療法の確立に貢献することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) これまで14番染色体上に位置する2型糖尿病発症にかかわる遺伝子(*Nidd2n*)の感受性遺伝子同定とその作用メカニズムを明らかにするために、NSYマウス(糖尿病マウス)由来の14番染色体のみを、C3Hマウス(非糖尿病マウス)に導入・置換したコンソミックマウス(C3H-14^{NSY})を作成してきた(Babaya N et al. *Diabetologia* 53: 1362-71, 2010)。さらには、作成したコンソミックマウスは、NSY由来の14番染色体全体を保有するため、その感受性遺伝子同定には、より限局した染色体領域を有するコンジェニックマウスが必要であったことから、さらに2系統のコンジェニックマウス(R1,R2)を作出し、*Nidd2n*の責任遺伝子座同定と機能解析を進めてきた(Babaya N, et al., *BMC Genet* 15, 2014, 1-10)。本研究では、C3H-14^{NSY}、R1、R2に対して、ストレプトゾトシン(STZ)負荷を行い、14番染色体上に存在する膵細胞脆弱性に関する遺伝子座の同定をすすめた。

(2) マウスでの研究と同時に、ヒトでの糖尿病・内分泌領域疾患の疾患感受性遺伝子の解析もすすめた。これらの解析を行うため、個々の患者の詳細な表現型パネルを作成し、DNA情報と照合した。

4. 研究成果

(1) C3H-14^{NSY}は、C3Hマウスに比し有意にSTZ感受性が高く、NSYマウスほどのSTZ感受性を示さなかった。これは、マウス14番染色体にSTZ感受性遺伝子座が存在することを示すものであるとともに、14番染色体以外の染色体にも、STZ感受性遺伝子領域が存在することを意味し、STZ感受性が多因子遺伝であることをも示唆する。STZ感受性領域の限局化を目的として、R1、R2のSTZ感受性を検討した。R1、R2のSTZ感受性は、C3Hマウスと同程度であり、この結果、R1、R2が有しているNSYマウス由来染色体以外の領域に、STZ感受性遺伝子座がマップされた。研究結果に関しては、現在論文作成中である。

(2) ヒトでの糖尿病・内分泌領域疾患の表現型パネル作成過程において、特異な症例が発見され報告した(Babaya N, et al., *BMC Endocrine Disorders* 17, 2017, 1-6)。また、1型糖尿病、パセドウ病の疾患感受性遺伝子領域に関する報告も行った(Babaya N, et al., *Hum Immunol* 78, 2017, 185-189, and Babaya N, et al., *J Clin Endocrinol Metab* 100, 2015, 1976-1983)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

Babaya N (他12名、1番目)、Case report: schwannoma arising from the unilateral adrenal area with bilateral hyperaldosteronism、*BMC Endocrine Disorders*、査読有、17、2017、1-6 page DOI : 10.1186/s12902-017-0225-z

Taketomo Y, Babaya N (他9名、3番目)、Common phenotype and different non-HLA genes in Graves' disease and alopecia areata、*Hum Immunol*、査読有、78、2017、185-189 DOI : 10.1016/j.humimm.2016.10.019

Noso S, Babaya N (他10名、3番目)、Organ specificity in autoimmune diseases: thyroid and islet autoimmunity in alopecia areata、*J Clin Endocrinol Metab*、査読有、100、2015、1976-1983 DOI : 10.1210/jc.2014-3985

[学会発表](計33件)

馬場谷 成、術前には鑑別診断が困難であった後腹膜腫瘍の一例、**第31回 SHOT-TC**

2018年2月16日

幕谷 由佳子、馬場谷 成(他9名、4番目)、糖尿病患者における体組成の規定因子に関する病型別検討、**第21回日本心血管内分泌代謝学会学術総会**、2017年12月9日

幕谷 由佳子、馬場谷 成(他8名、2番目)、原発性アルドステロン症を合併した副腎領域 schwannoma の1例、**第27回臨床内分泌代謝 Update**、2017年11月25日

Hiromine Y, Babaya N(他7名、3番目)、Insulin dependency with and without glucagon: marked difference in insulin requirement between patients with total pancreatectomy and type 1 diabetes、**53th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting**、2017年9月12日

Noso S, Babaya N(他6名、3番目)、Whole-exome sequencing in rare families identified novel genetic variants for familial type 1 diabetes、**53th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting**、2017年9月12日

幕谷 由佳子、馬場谷 成(他9名、4番目)、糖尿病患者における骨格筋量と体脂肪量を規定する臨床指標に関する病型別検討、**第67回日本体育医学会総会**、2017年9月2日

馬場谷 成、CGM 機種間比較と使用症例から考える血糖変動、**第11回大阪南生活習慣病フォーラム**、2017年7月8日

幕谷 由佳子、馬場谷 成(他8名、4番目)、糖尿病患者の体組成におよぼす加齢の影響、**第59回日本老年医学会学術集会**、2017年6月16日

庭野 史丸、馬場谷 成(他18名、4番目)、膵切除後糖尿病に関する研究:膵内分泌および糖代謝指標の術後変化(6ヶ月までの経過)、**第60回日本糖尿病学会年次学術集会**、2017年5月20日

幕谷 由佳子、馬場谷 成(他10名、3番目)、糖尿病とサルコペニアに関する研究:1型糖尿病と2型糖尿病の体組成比較、**第60回日本糖尿病学会年次学術集会**、2017年5月18日

武友 保憲、馬場谷 成(他7名、3番目)、健診受診者および臓器特異的自己免疫疾患患者におけるGAD抗体価の検討—RIA法とELISA法の比較—、**第60回日本糖尿病**

学会年次学術集会、2017年5月18日

伊藤 裕進、馬場谷 成(他8名、3番目)、リング状石灰化を伴う副腎腫瘍2症例の検討、**第90回日本内分泌学会学術集会**、2017年4月20日

物部 圭介、馬場谷 成(他8名、3番目)、糖尿病患者における尿糖排泄量を規定する臨床指標と遺伝因子の解明、**第114回日本内科学会総会・講演会**、2017年4月15日

Noso S, Babaya N(他6名、3番目)、Identification of Genetic Variants co-segregated with Islet Autoimmunity in Multiplex Families of Type 1 Diabetes by Genome-wide Exome Analysis、**15th International Congress of the Immunology of Diabetes Society**、2017年1月20日

伊藤 裕進、馬場谷 成(他13名、4番目)、PETにて強い異常集積を認めた両側副腎腫瘍の1症例、**第26回臨床内分泌代謝 Update**、2016年11月19日

物部 圭介、馬場谷 成(他9名、3番目)、糖尿病患者における尿糖排泄量の規定因子:加齢による影響、**第58回日本老年医学会学術集会**、2016年6月10日

庭野 史丸、馬場谷 成(他19名、4番目)、膵手術後糖尿病に関する研究:膵内分泌および糖代謝指標の術直後変化、**第59回日本糖尿病学会年次学術集会**、2016年5月20日

安武 紗良、馬場谷 成(他16名、4番目)、糖尿病治療のテーラーメイド化に関する研究:膵性糖尿病と1型糖尿病の糖質インスリン比に関する検討、**第59回日本糖尿病学会年次学術集会**、2016年5月20日

物部 圭介、馬場谷 成(他9名、3番目)、糖尿病患者における尿糖排泄量を規定する因子の解明、**第59回日本糖尿病学会年次学術集会**、2016年5月20日

川畑 由美子、馬場谷 成(他5名、3番目)、全エクソーム解析を用いた1型糖尿病濃厚発症家系における原因遺伝子変異の探索、**第89回日本内分泌学会学術集会**、2016年4月22日

② 伊藤 裕進、馬場谷 成(他8名、3番目)、IgG4 関連疾患に対するステロイド漸減中に中枢性尿崩症を発症した3例、**第89回日本内分泌学会学術集会**、2016年4月22日

- ② 武友 保憲、馬場谷 成(他 8 名、4 番目)、自己免疫性 1 型糖尿病の細胞機能廃絶に関わる臨床指標と遺伝因子の解明、**第 113 回日本内科学会総会・講演会**、2016 年 4 月 17 日
- ②③ 庭野 史丸、馬場谷 成(他 8 名、4 番目)、背部痛を契機に発見されたリング状石灰化を伴う副腎腫瘍の 1 例、**第 113 回日本内科学会総会・講演会**、2016 年 4 月 16 日
- ②④ 池田 守、馬場谷 成(他 8 名、4 番目)、自己免疫性膵炎に IgG4 関連下垂体炎を合併した 1 症例、**第 113 回日本内科学会総会・講演会**、2016 年 4 月 16 日
- ②⑤ 前川 智樹、馬場谷 成(他 9 名、6 番目)、マウス NSY 系統の第 11 番染色体に存在するストレプトゾトシン誘発糖尿病感受性遺伝子の解析、**第 30 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会**、2016 年 3 月 12 日
- ②⑥ 庭野 史丸、馬場谷 成(他 8 名、4 番目)、リング状石灰化副腎腫瘍の 1 例、**第 25 回臨床内分泌代謝 Update**、2015 年 11 月 28 日
- ②⑦ 武友 保憲、馬場谷 成(他 9 名、3 番目)、バセドウ病と円形脱毛症における遺伝素因の共通性に関する検討、**第 65 回日本皮膚医学学会総会**、2015 年 7 月 5 日
- ②⑧ 吉田 左和、馬場谷 成(他 8 名、4 番目)、2 型糖尿病患者の GI 治療に及ぼす加齢の影響:アカルボースとミグリトールの比較解析、**第 57 回日本老年医学会学術集会**、2015 年 6 月 13 日
- ②⑨ 前川 智樹、馬場谷 成(他 8 名、5 番目)、マウス NSY 系統の 11 番染色体に存在するストレプトゾトシン誘発糖尿病感受性遺伝子の解析、**第 62 回日本実験動物学会総会**、2015 年 5 月 29 日
- ③⑩ 末吉 功治、馬場谷 成(他 9 名、4 番目)、糖尿病治療のテーラーメイド化に関する研究:インスリンデグルデクへの切替え、**第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会**、2015 年 5 月 23 日
- ③⑪ 武友 保憲、馬場谷 成(他 11 名、3 番目)、自己免疫性 1 型糖尿病における内因性インスリン分泌能を規定する臨床指標および遺伝子の解明、**第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会**、2015 年 5 月 22 日
- ③⑫ 武友 保憲、馬場谷 成(他 7 名、3 番目)、自己免疫性 1 型糖尿病の遺伝子解析:細胞機能廃絶に関わる遺伝素因の解明、**第**

88 回日本内分泌学会学術総会、2015 年 4 月 24 日

- ③⑬ Noso S, Babaya N (他 4 名、3 番目)、Identification of genetic loci linked to type 1 diabetes susceptibility by linkage analysis with whole exome sequencing in clustered family、**14th International Congress of the Immunology of Diabetes Society**、2015 年 4 月 13 日

〔図書〕(計 7 件)

武友 保憲、馬場谷 成、池上 博司、メディカ出版、糖尿病の検査値 20 早わかりポイントノート(ケトン体(血中・尿中))、糖尿病ケア、2018、22-23

馬場谷 成、池上 博司、科学評論社、内分泌・糖尿病・代謝内科(1 型糖尿病の遺伝因子の解明はどこまで進んだか? GWAS も含めて)、2017、430-435

馬場谷 成、池上 博司、フジメディカル出版、高齢者における糖尿病治療薬の使い方(1 型糖尿病)、2017、116-122

馬場谷 成、池上 博司、医歯薬出版株式会社、週間医学の歩み、心血管疾患発症予防からみた糖尿病治療(インスリン)、2017、292-296

馬場谷 成、池上 博司、メディカ出版、魔法の糖尿病患者説明シート、糖尿病ケア 161 春季増刊(どうして糖尿病患者さんには低血糖が起こるの?)、2016、222-226

馬場谷 成、池上 博司、メディカルレビュー社、Diabetes Update(1 型糖尿病患者における血糖コントロールと過剰死亡率)、2015、18-20

馬場谷 成、池上 博司、医学出版、月間糖尿病(1 型糖尿病発症と関係する遺伝子(GWAS その他により同定された遺伝子))、2015、88-96

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.kindai.ac.jp/emdm/research-content.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

馬場谷 成 (BABAYA, Naru)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号: 10449837

(2) 研究分担者

池上 博司 (IKEGAMI, Hiroshi)
近畿大学・医学部・教授
研究者番号：20221062

川畑 由美子 (KAWABATA, Yumiko)
近畿大学・医学部・准教授
研究者番号：80423185

能宗 伸輔 (NOSO, Shinsuke)
近畿大学・医学部・講師
研究者番号：90460849

廣峰 義久 (Hiromine, Yoshihisa)
近畿大学・医学部・講師
研究者番号：30460851